

Možnosti včasnej diagnostiky pertussis

RNDr. Daniela Hučková¹, RNDr. Katarína Kollárová¹, MUDr. RNDr. Jaroslava Adamčáková²,
prof. MUDr. László Kovács, DrSc., MPH², RNDr. Ľubor Kováč¹

¹ HPL, spol. s r.o., Mikrobiologické laboratórium, Bratislava

² II. detská klinika DFNSP a LF UK, Bratislava

V posledných rokoch vo viacerých krajinách narastá počet prípadov pertussis, najmä u adolescentov a dospelých. Dospelí sú rezervoárom infekcií pre novorodencov a dojčatá, u ktorých má ochorenie spravidla ťažký až fatálny priebeh. Ako prevenciu už niektoré krajiny zaviedli preočkovanie adolescentov a dospelých, resp. vakcináciu zdravotníckych pracovníkov acelulárnymi vakcínami, ktoré sú dobre tolerované, imunogénne a efektívne.

Včasná laboratórna diagnostika *Bordetella pertussis* pomocou polymerázovej reťazovej reakcie (PCR) má veľký význam pre potvrdenie infekcie, i vzhľadom k atypickosti a závažnosti priebehu ochorenia u najmladšej vekovej kategórie detí a k subklinickému priebehu u adolescentov a dospelých. Na toto ochorenie je potrebné myslieť v diferenciálnej diagnostike protrahovaného kašľa, apnoe, cyanózy a kŕčov.

Kľúčové slová: *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, pertussis, PCR.

Tools for an early diagnosis of pertussis

Recently, pertussis cases in adolescents and adults are reported with increasing frequency in many countries. Adults are a reservoir for infections in very young infants, in whom pertussis may be severe and life-threatening. Vaccination of adolescents and adults as a prevention strategy is now possible with acellular pertussis vaccines, which are well tolerated, immunogenic and effective. Adolescent boosters and the vaccination of health-care workers are already included in vaccination calendars in some countries.

Polymerase chain reaction (PCR) is a very important laboratory diagnostic tool for early confirmation of pertussis, considering atypical and severe course of the illness in infants and subclinical manifestation in adolescents and adults. Differential diagnosis of *Bordetella* infections should be performed when persistent cough, apnea, cyanosis and spasms are present.

Key words: *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, pertussis, PCR.

Pediatr. prax, 2009, 10 (4): 180–183

Pertussis (divý, dávivý alebo čierny kašeľ) je akútne, vysoko infekčné ochorenie dýchacích ciest, ktoré sa šíri kvapôčkami vzdušnou cestou. Pôvodcom je *Bordetella pertussis* (BP). Pred zavedením očkovania bolo jedným z najčastejších ochorení detí, pričom viac ako polovica detí sa nakazila ešte pred začiatkom školskej dochádzky. Po zavedení očkovania celobunkovou vakcínou v 40-tych rokoch 20. storočia došlo k dramatickému poklesu výskytu pertussis. Vakcína výrazne prispela k účinnej kontrole pertussis i napriek lokálnym a celkovým nežiaducim reakciám, ktoré sprevádzali jej podanie. V 90-tych rokoch minulého storočia sa začala nahrádzať celobunková pertussisová vakcína acelulárnou, ktorá má menej nežiaducich postvakcinačných reakcií. V posledných 20-tich rokoch však výskyt pertussis začal pomaly stúpať, aj keď nedosahuje incidenciu z obdobia pred očkovaním (3, 6, 11). Na Slovensku došlo v roku 2008 k významnému zvýšeniu chorobnosti na pertussis, a to päťnásobne oproti roku 2007, ochoreli 0-ročné deti neočkované, ale aj staršie deti, adolescenti i dospelí (Avdičová 2009, nepublikované). Podobná situácia je i v Českej republike, ktorá uvádza štvornásobný vzostup incidencie (www.epidat.cz).

Za jednu z hlavných príčin nárastu prípadov u adolescentov a dospelých sa v súčasnosti považuje postupný pokles imunity po očkovaní. Mnohé krajiny už zaviedli booster u starších detí a adolescentov acelulárnou vakcínou. Ďalší podiel na zvýšenom počte hlásení pertussis má zavedenie nových citlivejších metód, najmä amplifikácia špecifických úsekov nukleovej kyseliny, ale i niektoré sérologické metódy. Jednou z hypotéz je tiež predpoklad vzniku genetických variant u kolujúcich kmeňov BP v populácii, ktoré sú potom v dôsledku selekčného tlaku získanej imunity po očkovaní acelulárnou vakcínou zvýhodnené, nakoľko tieto kmene exprimujú proteíny, ktoré nie sú antigénne totožné s komponentami obsiahnutými v acelulárnej vakcíne (2, 12).

Celosvetovo sa pozoruje posun prípadov chorých na pertussis do vyšších vekových skupín (10–19-ročných). Ochorenie u adolescentov a dospelých očkovaných osôb býva väčšinou sprevádzané netypickými klinickými príznakmi. Tieto osoby sa stávajú ďalším zdrojom nákazy pre dojčatá, u ktorých je klinický priebeh najzávažnejší a môže končiť smrťou dieťaťa (4, 23, 26).

Pôvodca ochorenia

Bordetella pertussis je drobný gramnegatívny aeróbný kokobacil. Osídľuje riasinkový epitel dýchacieho traktu, kde spôsobuje katarálny zápal až nekrozu postihnutej sliznice. Tým dochádza k dráždeniu receptorov pre kašeľ a typickým príznakom ochorenia v podobe vysilujúceho, dráždivého, záchvatovitého kašľa (14). Prilnutie bordetel na epitel trachey a bronchov umožňujú dva adhezíny – vláknitý hemaglutinín a bordetelový toxín. Okrem samotnej adhézie bordetelový toxín spôsobuje zvýšenú produkciu hlienu, ktorý je v paroxyzmálnom štádiu hojne vykašliavaný.

Podobné príznaky, avšak s miernejšími prejavmi môžu byť pozorované i pri infekciách *B. parapertussis* (kmene adaptované na ľudí) (BPa), *B. bronchiseptica* a *B. holmesii* (11).

Priebeh ochorenia

Klasické ochorenie prebieha v štyroch štádiách:

- 1. inkubačné štádium:** 6–20 dní;
- 2. katarálne štádium:** zvyčajne trvá 10–15 dní, začína ako zápal horných dýchacích ciest (nádcha, mierny suchý dráždivý kašeľ, slzenie, subfebrilita). V tomto období sa na

pertussis väčšinou ešte nepomyslí a pacient predstavuje výrazné epidemiologické riziko;

3. paroxyzmálne štádium: trvajúce väčšinou 1–4 týždne (i dlhšie) s typickým dráždivým záchvatovitým kašľom. Kašeľ je sprevádzaný sčervenáním až zmodraním v tvári, končiacim niekedy vykašľaním spúta alebo zvracaním (dávivý kašeľ), niekedy s apnoickou pauzou nasledovanou zdýchavým nádychom so zvýšeným výkrikovým zvukom (prípomínajúcim kikiríkatie kohúta alebo híkание somára – somársky kašeľ). Záchvatov môže byť 40 až 50 denne a vedú k značnému vyčerpaniu pacienta. Námaha pri paroxyzmoch môže viesť až k subkonjunktiválnym sufúziám (čierny kašeľ);

4. rekonvalescentné štádium: prichádza po 2–4 týždňoch. Znižuje sa frekvencia a intenzita záchvatov kašľa, ale môžu sa objaviť komplikácie v podobe opakovaného zvracania vedúceho až k malnutriícii, pneumónie, sekundárne komplikácie v dôsledku zvýšeného intratorakálneho a intraabdominálneho tlaku, sekundárne bakteriálne a vírusové infekcie, kríče, encefalopatia. V ojedinelých prípadoch sa môžu vyskytnúť trvalé následky v podobe slepoty, hluchoty, mentálnej retardácie, či úmrtie (11, 14, 22).

Najvyšší výskyt komplikácií sa pozoruje u malých detí, s narastajúcim vekom ich počet klesá.

Laboratórna diagnostika

Za zlatý štandard diagnostiky bola považovaná kultivácia. Je špecifická, avšak málo citlivá najmä u starších detí, mladistvých a dospelých, ktorí sú liečení antibiotikami alebo u ktorých kašeľ trvá tri a viac týždňov. Citlivosť priamej diagnostiky výrazne zvýšila metóda polymerázovej reťazovej reakcie (PCR). Sérologické vyšetrenie pomocou ELISA metód je vhodné k potvrdeniu diagnózy najmä u pacientov v neskoršej fáze ochorenia. Dosiaľ však nie sú ani sérologické testy ani metóda PCR štandardizované a vo všetkých laboratóriách jednotné. Stáva sa, že málo validné sérologické testy vedú k diagnóze pertussis u ochorenia inej etiológie.

Polymerázová reťazová reakcia (PCR)

Sú viaceré možnosti laboratórnej diagnostiky, no v súčasnosti sa pre včasnú a rýchlu diagnostiku začala používať metóda PCR (8, 10, 19). Real time PCR je jednou z najčastejšie využívaných typov PCR, nakoľko pomocou fluorescenčne značených sond umožňuje nielen sledovať

priebeh reakcie v reálnom čase, ale aj detekciu a rozlíšenie *Bordetella pertussis* a *B. parapertussis* z tej istej vzorky. Citlivosť a špecifickosť reakcie môže variovať podľa vybraných úsekov genómu, voči ktorým je zameraná amplifikácia (19). Vysoko senzitívna je detekcia inzerčných sekvenčii IS 481 pre BP a IS 1001 pre BPa (20).

Výhodou PCR oproti kultivácii je i možnosť odberu materiálu v priebehu antibiotickej terapie a vzhľadom k vysokej citlivosti metódy i v neskoršom období ochorenia. Najvyššia zachytosť však ostáva, tak ako aj pri kultivácii, v začiatočnom štádiu ochorenia. Ďalšou výhodou sú podmienky transportu materiálu určeného na vyšetrenie metódou PCR, ktoré sú menej náročné ako pri kultivácii.

Odber a transport materiálu pre PCR

Materiál: nazofaryngeálny aspirát, laváž dolných dýchacích ciest (DDC), nazofaryngeálny výter, prípadne spútum, nazálny výter, výter laryngu.

Ak nie je možné u pacienta odobrať nazofaryngeálny aspirát alebo laváž DDC, môže sa pristúpiť k odberu nazofaryngeálneho výteru.

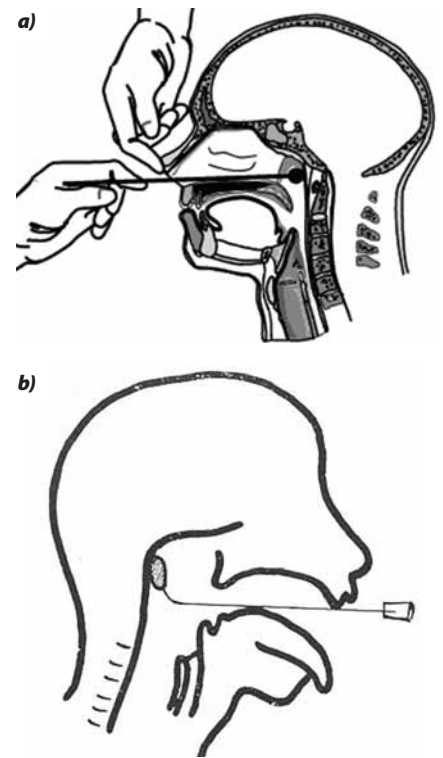
Postup pri nazofaryngeálnom výtere

Odber sa môže robiť dvoma spôsobmi – cez dutinu nosnú alebo ústnu. Ideálny je výter zadnej steny nazofaryngu cez dutinu nosnú z oboch nosných priechodov. Optimálne je urobiť odber tenkým ohybným tampónom typu „flocked“, prípadne dakrónovým tampónom, ktorý je potrebné jemne zasunúť cez nosný priechod až k zadnej stene nosohltanu. Tu ho ponechať niekoľko sekúnd za súčasného otáčania tak, aby čo najviac nasiakol slizničným sekrétom a potom ho opatrne vybrať. Odber sa robí dvoma tampónmi – pre každý nosný priechod jeden tampón.

Odber nazofaryngeálneho výteru cez dutinu ústnu sa robí sterilným tampónom na drôte. Tampón je potrebné ohnúť takmer do pravého uhlu (90–100°). Pri fixácii jazyka pomocou drevenej špachtle sa zavedie tampón bez dotknutia sa sliznic dutiny ústnej za mäkké podnebie do klenby nosohltanu nazofaryngu a tam sa tampón otrie o zadnú a hornú stenu. Dĺžka zahnutej časti tampónu je úmerná veku vyšetřovaného jedinca a pohybuje sa medzi 2–4 cm. Malé deti je potrebné pre správne a bezpečné vykonanie výteru fixovať (14).

V oboch prípadoch (pri odbere cez nosné priechody aj pri odbere cez dutinu ústnu) je potrebné tampón po odbere vložiť do prázdnej sterilnej skúmavky bez transportného média.

Obrázok 1. Odber materiálu – nazofaryngeálny výter cez: a) nosnú dutinu; b) ústnu dutinu (1, 14)



Materiál je možné transportovať pri izbovej teplote do 4 hodín po odbere, pri 4°C do dvoch dní po odbere. Transport a uskladnenie vzorky pri -20°C je možný do dvoch týždňov po odbere. Ak ide o závažné prípady, výsledok vyšetřenia môže byť k dispozícii do cca 6 hodín po doručení vzorky do laboratória.

Kultivácia

Kultivačný dôkaz *Bordetella pertussis* je štandardným testom pre diagnózu pertussis. Je však výrazne menej citlivý ako PCR, časovo je náročnejší (negatívny výsledok sa môže vydať po 5–12 dňoch kultivácie) a je náročnejší na transport. Senzitivita kultivácie je 20–40 % (4, 19, 21).

Vykonávajú ju, podobne ako metódu PCR, len niektoré mikrobiologické laboratóriá. Pri požiadavke na kultivačné vyšetřenie je potrebné v sprievodnom liste uviesť, že ide o špeciálne vyšetřenie na pôvodcu pertussis (*Bordetella pertussis*/*B. parapertussis*), pretože pre záchyt bordetel je potrebné používať špeciálne kultivačné médiá. Ak je to možné, ideálne je informovať laboratórium deň vopred.

Význam kultivácie spočíva v získaní izolátov, u ktorých je možné stanoviť citlivosť na antibiotiká, resp. sledovať výskyt rezistencie. Môžu tiež slúžiť k výskumným účelom, príp. pri vytváraní účinnej očkovacej látky (9).

Odber materiálu na kultiváciu

Materiál: nazofaryngeálny výter, prípadne u malých detí nazofaryngeálny aspirát.

Pre kultivačné vyšetrenie sa v súčasnosti javí ako optimálny výter nazofaryngu. Pôvodne v literatúre uvádzaný výter z laryngu sa v súčasnosti už neodporúča. Postup odberu je uvedený vyššie.

V oboch prípadoch (pri odbere cez nosné priechody aj pri odbere cez dutinu ústnu) je potrebné použiť kalcium-alginátový alebo dakrónový tampón, ktorý je nutné ihneď po odbere ponoriť do transportného média (napr. Amies s aktívnym uhlím). Bordetely sú veľmi citlivé na vyschnutie, preto nie je vhodné transportovať do laboratória suchý tampón. Do transportu je potrebné materiál uchovávať pri izbovej teplote. Doba od odberu do transportu by mala byť čo najkratšia a nemala by presiahnuť 24 hodín. Optimálna je priama inokulácia vzorky na kultivačné pôdy priamo pri odbere. Odber materiálu pre kultivačné vyšetrenie sa robí pred začiatkom antibiotickej terapie. Najvyššia záchytnosť je v katarálnom štádiu a v prvých dvoch týždňoch paroxyzmálneho štádia ochorenia. Vyšetrovaná osoba nemá pred odberom výteru aspoň 2–3 hodiny jesť, čistiť si zuby alebo fajčiť. Ideálna doba k vykonaniu výteru je ráno nalačno (14).

Dôkaz protilátok

Sérologická diagnostika je zameraná predovšetkým na retrospektívny dôkaz ochorenia, prípadne ju môžeme použiť na zistenie hladiny protilátok v imunologických prehľadoch. Potrebné je vyšetrenie párových vzoriek séra za rovnakých laboratórnych podmienok. Prvý odber by sa mal vykonať ihneď pri podozrení na ochorenie, druhá vzorka sa obvykle odoberá približne o 3 týždne. Podľa dĺžky trvania klinických príznakov môže byť časový odstup väčší (3–6 mesiacov). Diagnosticky významná je aspoň štvornásobná zmena titra protilátok (9).

V súčasnosti sa okrem klasickej pomalej aglutinačnej reakcie začínajú využívať i metódy (ELISA, IF, imunoblot), ktoré umožňujú detekciu protilátok triedy IgM, IgA a IgG (5, 9, 18). Protilátky triedy IgM a IgA majú krátky polčas rozpadu a ich prítomnosť by mohla indikovať aktuálnu expozíciu antigénom BP. Limitáciou stanovenia môže byť skutočnosť, že v niektorých prípadoch pretrvávajú zvýšené hladiny dlhšiu dobu (viac ako 1 rok) (25).

Z ďalších laboratórnych vyšetrení je prínosom vyšetrenie počtu leukocytov a ich diferenciálny obraz (lymfocytóza) (7).

Zhrnutie, ako postupovať pri podozrení na pertussis

Pri suspektnom katarálnom štádiu lekár (prvého kontaktu, resp. špecialista) urobí odber materiálu na vyšetrenie metódou PCR podľa horeuvedeného postupu. Ak spolupracujúce mikrobiologické pracovisko vykonáva kultiváciu, urobí paralelne aj ďalší odber na kultiváciu. Vhodné je doplniť vyšetrenia i o stanovenie protilátok. Na tento účel je potrebné odobrať prvú vzorku krvi na sérologické vyšetrenie. Druhá vzorka krvi sa odoberá najskôr o tri týždne v závislosti od klinického priebehu ochorenia. Výsledky vyšetrenia metódou PCR sú zvyčajne k dispozícii o 2–5 dní. Dôkaz protilátok sa robí po doručení druhej vzorky, obe vzorky sa vyšetrujú paralelne. Vo výnimočných prípadoch sa môže vyšetriť i jedna vzorka samostatne, napríklad pri použití metód ELISA IgM, IgA alebo western blot, interpretácia takýchto výsledkov je však zložitejšia.

Antibiotická terapia

Antibiotickú terapiu je potrebné zahájiť vždy pri podozrení na infekciu, najlepšie ešte v katarálnom štádiu. Keď sa rozvinie celý patologický proces a uplatní sa účinok toxínov, antibiotiká už priebeh ochorenia príliš neovplyvnia.

Liekom prvej voľby sú makrolidové antibiotiká: erytromycín 40–50 mg/kg/deň v 4 dávkach (14 dní), klaritromycín 10 mg/kg/deň v 2 dávkach (7 dní) alebo azitromycín 10 mg/kg/deň v 1 dávke po dobu 5 dní (24). V prípade rezistencie kmeňa voči makrolidom je možné použiť trimetoprim-sulfametoxazol (6–10 mg trimetoprimu/kg/deň v dvoch dávkach po dobu 14 dní) (11).

Uvedené liečebné postupy je vhodné použiť i pri úzkych rodinných či iných kontaktoch bez ohľadu na vek, imunizáciu či príznaky. Rutinná antibiotická profylaxia sa u exponovaných zdravotníkov nevykonáva, niektoré krajiny ju však týmto pracovníkom ponúkajú (26). Dojčatá by mali byť vždy hospitalizované (24).

Očkovanie proti pertussis

Podľa očkovacieho kalendára (platného od 1. 1. 2009) pre povinné pravidelné očkovanie osôb, ktoré dosiahli určený vek, je schéma vakcinácie proti pertussis v SR nasledovná: 3 dávky základného očkovania vakcínou DTaP (difteria-tetanus anatoxíny, acelulárne pertusové komponenty) vo veku dieťaťa 3.–4.; 5.–6. a 11.–12. mesiac a preočkovanie jednou dávkou DTaP v 6. roku života (13). Pre porovnanie – schéma očkovania v Českej republike: základné očko-

vanie 3 dávkami DTaP s minimálne mesačnými odstupmi v 4., 5. a 6.–8. mesiaci veku dieťaťa. Preočkovanie 4. dávkou je najskôr o 6 mesiacov po 3. dávke, najneskôr ale do 18. mesiaca života; a 5. dávkou v 5.–6. roku dieťaťa. Posledné preočkovanie 6. dávkou, avšak so zníženým obsahom pertusovej a difterickej zložky (Tdap), je medzi 9.–10. rokom života (16).

Pre lepšiu prevenciu výskytu ochorenia sa javí ako najvhodnejšia rutinná imunizácia mladistvých vo veku 10 a 19 rokov, ďalej cieľená imunizácia vybraných skupín dospelých osôb (pracovníci v zdravotníctve, školstve) a osôb v ohnisku epidémie pertussis. Podľa niektorých autorov by bolo optimálne umožniť aj dobrovoľnú imunizáciu rodičom, resp. širšej rodine, očakávajúcich narodenie potomka (17).

Diferenciálna diagnostika

Pri klasických prejavoch pertussis s paroxyzmálnym kašľom a následným zvracaním, nádychom s typickým zvukom pripomínajúcim hlas kohúta, absolútnou lymfocytózou a neprítomnosťou výrazne zvýšenej teploty je možné stanoviť klinickú diagnózu bez väčších ťažkostí. Aj iné etiologické agens však môžu spôsobiť kašeľ, ktorý pripomína príznaky pri bordetelovej infekcii. Najvýznamnejšími zástupcami sú: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, adenovírusy, respiračný syncyciálny vírus, vírusy parainfluenzy 1-3. Ataky kŕčovitého kašľa môžu byť pozorované u detí s bronchiolitídou, bakteriálnou pneumóniou, cystickou fibrózou alebo tuberkulózou. Diferenciálna diagnostika môže byť potrebná v dôsledku kašľa pripomínajúceho pertussis pri sinusitídach, prípadne aspirácií cudzieho telesa (11, 27).

Hlásenie pertussis

Ochorenie podlieha hláseniu do systému hygienickej služby RÚVZ, ktorých údaje sú potom zhrnuté v epidemiologickom informačnom systéme (EPIS). Podľa odporúčania WHO je potrebné hlásiť ochorenia, ktoré spĺňajú nasledovné klinické kritériá:

- kašeľ trvajúci najmenej dva týždne spojený s najmenej jedným z troch príznakov:
 - záchvaty kašľa,
 - namáhavý nádych so zvýšeným výkrikovým zvukom,
 - zvracanie nasledujúce po kašli;
- alebo každá osoba, u ktorej lekár diagnostikoval pertussis,
- alebo apnoické pauzy u dojčiat.

Laboratórne kritériá:

■ najmenej jedna z troch možností:

- izolácia BP,
- detekcia nukleovej kyseliny,
- špecifická protilátková odpoveď.

Za potvrdený prípad sa považuje klinická manifestácia a potvrdenie jednou laboratórnou metódou (14, 15).

Literatúra

1. Brown K, Cassiday P, Tondella ML, Cohn A, Bisgard K. Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases [on line], 4th Edition, 2008. Chapter 10: pertussis. Vaccines and Immunizations. Center for Disease Control and Prevention [cit. 2009-06-25]. Dostupné na www: <<http://www.cdc.gov/vaccines/Pubs/surv-manual/chpt10-pertussis.htm>>.
2. Byrne S, Slack AT. Analysis of Bordetella pertussis pertactin and pertussis toxin types from Queensland, Australia, 1999–2003. BMC Infect Dis 2006; 6: 53.
3. Celentano LP, Massari M, Paramatti D, Salmaso S, Tozzi AE; EUVAC-NET Group. Resurgence of pertussis in Europe. Pediatr Infect Dis J 2005; 24(9): 761–765.
4. Crowcroft NS, Booy R, Harrison T, Spicer L, Britto J, Mok Q, Heath P, Murdoch I, Zambon M, George R, Miller E. Severe and unrecognised: pertussis in UK infants. Arch Dis Child 2003; 88: 802–826.
5. De Melker HE, Versteegh FG, Conyn-Van Spaendonck MA, Elvers LH, Berbers GA, van Der Zee A, Schellekens JF. Specificity and sensitivity of high levels of immunoglobulin G antibodies against pertussis toxin in a single serum sample for diagnosis of infection with Bordetella pertussis. J Clin Microbiol 2000; 38(2): 800–806.
6. Halperin SA. The control of pertussis-2007 and beyond. N Engl J Med 2007; 356(2): 110–113. Translated by Plesnik V; edited by Studijní materiál speciál č. 33. 2007. Translation of: Kontrola pertuse v roce 2007 a později.
7. Heininger U, Klich K, Stehr K, Cherry JD. Clinical findings in Bordetella pertussis infections: results of a prospective multicenter surveillance study. Pediatrics 1997; 100(6): E10.

8. Heininger U, Schmidt-Schläpfer G, Cherry JD, Stehr K. Clinical validation of a polymerase chain reaction assay for the diagnosis of pertussis by comparison with serology, culture, and symptoms during a large pertussis vaccine efficacy trial. Pediatrics 2000; 105(3): E31.
9. Jančová J, Lysková P. Bordetella pertussis vzrůstající incidence černého kašle (pertuse). Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě, Zpravodaj centra MPI 2008; 4(1): 2–5.
10. Lind-Brandberg L, Welinder-Olsson C, Lagergård T, Taranger J, Trollfors B, Zackrisson G. Evaluation of PCR for diagnosis of Bordetella pertussis and Bordetella parapertussis infections. J Clin Microbiol 1998; 36(3): 679–683.
11. Mattoo S, Cherry JD. Molecular Pathogenesis, Epidemiology and Clinical Manifestations of Respiratory Infections Due to Bordetella pertussis and Other Bordetella Subspecies. Clin Microbiol Rev 2005; 18(2): 326–382.
12. Mooi FR, van Loo IH, King AJ. Adaptation of Bordetella pertussis to vaccination: a cause for its reemergence? Emerg Infect Dis 2001; 7(3 Suppl): 526–528.
13. Očkovací kalendár v Slovenskej republike [online]. 2009 [cit. 2009-06-25]. Dostupné na www: <http://www.uvzsr.sk/priloha.html/592809/1/ockovaci_kalendar_2009.pdf?html=1>.
14. Okresní úřad Hradec Králové. Opatření ke zlepšení surveillance pertuse: Aktuální situace: Opatření KHS Královéhradeckého kraje ke zlepšení surveillance pertuse [online]. [cit. 2009-06-25]. Dostupné na www: <<http://www.khshk.cz>>.
15. Pertussis surveillance. A global meeting. Geneva, 16–18 Oct 2000 [online]. [cit. 2009-06-25]. Dostupné na www: <<http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF01/www605.pdf>>.
16. Petráš M. Očkovací kalendář v České republice [online]. 2009 [cit. 2009-06-25]. Dostupné na www: <http://www.vakciny.net/principy_ockovani/pr_04.html>.
17. Plesnik V. Pertuse. Studijní materiál – speciál, 2007; č. 44.
18. Poynten M, Hanlon M, Irwig L, Gilbert GL. Serological diagnosis of pertussis: evaluation of IgA against whole cell and specific Bordetella pertussis antigens as markers of recent infection. Epidemiol Infect 2002; 128(2): 161–167.
19. Qin X, Galanakis E, Martin ET, Englund JA. Multitarget PCR for diagnosis of pertussis and its clinical implications. J Clin Microbiol 2007; 45(2): 506–511.

20. Reischl U, Kösters K, Leppmeier B, Linde HJ, Lehn N. Rapid detection and simultaneous differentiation of Bordetella pertussis and Bordetella parapertussis in clinical specimens by LightCycler PCR. 2001: 31–43. In: Reischl U, Wittwer C and Cockerill F (ed.). Rapid cycle real-time PCR-methods and applications. Springer Verlag Berlin, Germany.
21. Schläpfer G, Cherry JD, Heininger U, Überall M, Schmitt-Grohé S, Laussucq S, Just M, Stehr K. Polymerase chain reaction identification of Bordetella pertussis infections in vaccinees and family members in a pertussis vaccine efficacy trial in Germany. Pediatr Infect Dis J 1995; 14(3): 209–214.
22. Stojanov S, Liese J, Belohradsky BH. Hospitalization and complications in children under 2 years of age with Bordetella pertussis infection. Infection 2000; 28(2): 106–110.
23. Tan T, Trindade E, Skowronski D. Epidemiology of pertussis. Pediatr Infect Dis J 2005; 24(5 Suppl): S10–18.
24. Vospělová J, Zapletalová J. Stále aktuální pertuse. Pediatrie pro praxi 2004; 4: 204–206. Dostupné tiež na www: <<http://www.pediatriepropraxi.cz/artkey/ped-200404-0008.php>>.
25. Watanabe M, Connelly B, Weiss AA. Characterization of serological responses to pertussis. Clin Vaccine Immunol 2006; 13(3): 341–348.
26. Wirsing von König CH, Halperin S, Riffelmann M, Guiso N. Pertussis of adults and infants. Lancet Infect Dis 2002; 2: 744–750. In: Vospělová J, Zapletalová J. Stále aktuální pertuse. Pediatrie pro praxi 2004; 4: 204–206. Dostupné tiež na www: <<http://www.pediatriepropraxi.cz/artkey/ped-200404-0008.php>>.
27. Wirsing von König CH, Rott H, Bogaerts H, Schmitt HJ. A serologic study of organisms possibly associated with pertussis-like coughing. Pediatr Infect Dis J 1998; 17(7): 645–649.

RNDr. Daniela Hučková
HPL, spol. s r.o., Mikrobiologické
laboratórium
Drobného 27, 841 01 Bratislava
huckova@hpl.sk



SAFS/Dagmar Krištofičová: Ako sa rodí liek

Nové originálne lieky a vakcíny v posledných desaťročiach zmenili životy miliónov ľudí. Hľadáte stručné odpovede na najčastejšie otázky spojené s liekmi a ich cestou od prvotnej idey až k pacientovi? Ak áno, siahnite po knižke Ako sa rodí liek, ktorú vydala Slovenská asociácia farmaceutických spoločností (SAFS). Publikácia je určená nielen odbornej, ale aj širokej verejnosti. V úvode sa venuje krátkemu vstupu do histórie zrodu lieku, v ktorom možno nájsť viacero zaujímavostí. Ďalej podrobne rozoberá problematiku výskumu a vývoja lieku, od hľadania prvej substancie, ktorá bude možno tvoriť základ liečiva, cez náročné a zdĺhavé skúšky a testy, ktoré by mali (ale nemusia) potvrdiť účinnosť a bezpečnosť danej látky. Po skúškach v laboratórnych podmienkach a na zvieratách nasledujú ďalšie tri fázy, ktoré sú náročné nielen na čas a financie, ale aj na zber údajov. Ďalšia mimoriadne náročná cesta čaká liek počas jeho registrácie. Regulačné úrady, ktoré povoľujú farmaceutickým spoločnostiam uviesť liek na trh, sa riadia prísny protokolom. A potom, ako sa liek dostane na trh, skúša sa ďalej v rámci tzv. postmarketingových skúšok. Publikácia taktiež rozoberá problematiku regulácie marketingu a reklamy na lieky, ale hovorí aj o rozdieloch medzi výživovými doplnkami a tzv. voľnopredajnými liekmi. Osobitná kapitola sa venuje podmienkam tvorby cien, maržiam, doplatkom. Knižka nezabúda ani na problematiku farmakoekonomiky, zdôrazňuje jej význam pre oblasť liekovej politiky štátu. Ďalej sa v nej spomínajú okrem iného tiež patenty, či tzv. lieky šité na mieru.

Všetky prostriedky z predaja publikácie venuje SAFS spolu s Martinus.sk na podporu Detského hospicu Plamienok.

SAFS 2008, ISBN 9788097002428, 71 str.

Objednávajte na: internetové kníhkupectvo Martinus.sk

www.martinus.sk